ıant des complications toxico-muscu-
nistration d'une statine ou de fibrates,

70 ans). Une telle mesure devrait être
ce type de patients présente des fac-
à l'apparition d'une rhabdomyolyse.
ations, il est nécessaire de procéder à
se des avantages et des risques, et
veillance clinique. Si, en début de trai-
ɜ CPK sont nettement trop élevés (plus
ɜur normale), il faudrait renoncer à
ıérapie.

t la thérapie
aitement aux statines, un patient souf-
ɜ faiblesse ou de crampes musculaires,
evrait être mesuré. Si le taux sanguin
ɜnt élevé (plus de 5 fois la valeur nor-
ıt devrait être arrêté.
ıent devrait être envisagé lorsque les
ulaires se révèlent importants et qu'ils
ène permanente, même si les taux de
's à 5 fois la valeur normale.
ment avec la même statine ou une sta-
ıut être envisagé avec un dosage mini-
illance accrue lorsque les symptômes
ue le taux de CPK s'est normalisé.
ɔdomyolyse est accru en cas d'utilisa-
e d'atorvastatine et de médicaments
ı4, les inhibiteurs de l'isoenzyme, les fi-
ɜporine.

ment
ɜsesse X
ɜ donnée concernant les effets d'un trai-
tis chez la femme enceinte. Sortis est
ɜndant la grossesse.
est un processus chronique, et l'inter-
ɜement hypolipémiant pendant la gros-
long terme, n'avoir qu'une faible in-
ultat du traitement d'une hypercholesté-
En outre, le cholestérol et d'autres mo-
ınt dans la biosynthèse du cholestérol
ɜ composants essentiels au développe-
i s'applique à la synthèse des stéroïdes
es cellulaires. En tant qu'inhibiteur de la
ɜtase, l'atorvastatine peut, si elle est ad-
femme enceinte, entraîner une lésion du
ive à la réduction de la biosynthèse du

ıge de procréer ne devraient être traitées
si une grossesse est hautement impro-
ɔù une patiente deviendrait enceinte au
ɜment avec Sortis, le médicament devra
patiente rendue attentive au risque exis-
ɹs.

torvastatine ou ses métabolites passent
ɜrnel. Etant donné le risque potentiel en-
urrisson, les mères sous traitement avec
ɜ'abstenir d'allaiter (voir «Contre-indica-

bles
ɜ patients ont été exclus des études clini-
d'effets indésirables attribués à Sortis.
ɜirables les plus fréquents (≥1%) cités en
ɜ traitement de Sortis dans le cadre des
ɜ sont:
ıie.
ux: céphalées, insomnie, asthénie.
-intestinal: constipation, flatulence, dys-
ɜs abdominales, nausées, diarrhées.
ɜirables suivants (≤1,0%) ont été mention-
es études cliniques avec Sortis. Ils ne sont
ɜment la conséquence directe d'un traite-
ɜis.
, prurit, éruption cutanée.
pes musculaires, myosite, myopathie, té-

eux: paresthésies, neuropathie périphé-

ɔ-intestinal: pancréatite, hépatite, ictère
anorexie, vomissements.
e angioneurotique, impuissance, hypergly-
ycémie.
ɜ sur le marché de Sortis, les événements
ıuivants ont été rarement observés (ces
ıdésirables ne sont pas obligatoirement à
ɜion avec le traitement par Sortis):
giques (y compris anaphylaxie et urticaire),
née bulleuse (y compris érythème poly-
ɹrome de Stevens-Johnson et nécrolyse
oxique)(NdT) et thrombopénie.
le rhabdomyolyse, une maladie potentielle-
ɜuse, ont été observés (voir «Précautions:
ıusculature»).

Les effets indésirables graves suivants ont en outre été rapportés pour la classe de substances à laquelle appartient Sortis:

syndrome d'hypersensibilité, y compris syndrome de type lupus érythémateux, vasculite, purpura, anémie hémolytique, hépatite chronique active, dans de rares cas cirrhose et nécrose hépatique fulminante.

En raison d'effets indésirables possibles, la capacité de réaction, la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines ou des outils peut être réduite.

Interactions

Ciclosporine et autres immunosuppresseurs, fibrates, érythromycine, antimycotiques du type azole, acide nicotinique (voir «Précautions: Effets sur la musculature»).

Digoxine: la prise concomitante de doses multiples de Sortis et de digoxine a entraîné une élévation de 20% de la concentration plasmatique de digoxine à l'état d'équilibre (steady state). Les patients sous digoxine doivent donc être surveillés en conséquence.

Erythromycine: chez des personnes saines, la prise simultanée d'érythromycine (500 mg 4×/jour), un inhibiteur connu du cytochrome P450 3A4, a provoqué des augmentations du taux plasmatique d'atorvastatine (C_{max} 38% plus élevée, AUC 33% plus élevée). De ce fait, il y a lieu d'être prudent en cas de prise simultanée d'autres inhibiteurs de CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, voriconazole et inhibiteurs de protéase). Voir aussi «Précautions: Effets sur la musculature».

Contraceptifs oraux: la prise simultanée de contraceptifs oraux a entraîné des élévations des taux de noréthindrone et d'éthinylestradiol (C_{max} 30% plus élevée, AUC 20% plus élevée). Cet accroissement des concentrations devrait être pris en compte dans le choix de la posologie d'un contraceptif oral.

Colestipol: les concentrations plasmatiques d'atorvastatine ont été abaissées par la prise concomitante de colestipol (environ 25%). Après la prise simultanée de Sortis et de colestipol, l'abaissement du taux de lipides a été cependant plus prononcé qu'après la prise unique de l'un ou l'autre des médicaments.

Antacides: la prise simultanée d'une suspension d'antacide avec magnésium et hydroxyde d'aluminium comme substances actives, et de Sortis, a entraîné un abaissement de la concentration plasmatique de l'atorvastatine d'environ 35%. L'abaissement du cholestérol-LDL est resté inchangé.

Antipyrine: l'atorvastatine n'a pas exercé d'effet visible sur la pharmacocinétique de l'antipyrine; il n'y a donc pas lieu de s'attendre à la possibilité d'interactions avec des médicaments subissant une dégradation par les mêmes isoenzymes du cytochrome P450.

Dérivés de la coumarine (warfarine): l'administration simultanée de Sortis et de warfarine a entraîné une légère diminution du temps de prothrombine au début du traitement par Sortis; le temps de prothrombine s'est toutefois normalisé en l'espace de 2 semaines. Il n'en reste pas moins que les patients sous warfarine devraient continuer d'être surveillés régulièrement si un traitement par Sortis est instauré simultanément. Occasionnellement, une prolongation du temps de prothrombine et une modification de l'INR ont été rapportées lors de la prise concomitante de Sortis et de warfarine.

Sulfonylurées: de rares cas d'hyperglycémie ont été observés lors de l'administration concomitante de Sortis et d'une sulfonylurée.

Cimétidine: aucune interaction n'a été observée avec la cimétidine.

Terfénadine: l'administration concomitante de Sortis et de terfénadine n'a pas de répercussion cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la terfénadine.

Autres interactions

Le jus de pamplemousse contient une ou plusieurs substances inhibitrices du CYP3A4; il peut donc entraîner une élévation du taux plasmatique de médicaments métabolisés via le CYP3A4. L'effet exercé par une quantité normale de jus de pamplemousse (1 verre de 250 ml par jour) est minimal (augmentation de 13% de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA-réductase-AUC) et non significatif du point de vue clinique. Des quantités plus importantes (supérieures à 1 litre) peuvent toutefois provoquer une augmentation significative des taux plasmatiques de l'activité enzymatique de la HMG-CoA-réductase au cours d'une thérapie à l'atorvastatine; il faudrait donc y renoncer (voir «Précautions, Myopathie/Rhabdomyolyse»).

Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécial pour les cas de surdosage. Si un cas de surdosage se présente, il conviendra d'administrer au patient un traitement symptomatique. Etant donné la forte capacité de la substance active à se lier aux protéines du plasma, il ne faut pas escompter une accélération significative de la clearance de l'atorvastatine par hémodialyse.

Remarques particulières

Information

Conserver le médicament hors de la portée des enfants.

Stabilité

Conserver à une température inférieure à 25 °C.

Prière d'observer la date de péremption sur l'emballage.

Distributeur

Pfizer AG Zurich.

Numéros OICM

54085.

Présentation

Sortis cp film 10 mg 30* (Fr. 79.60).
Sortis cp film 10 mg 100* (Fr. 224.35).
Sortis cp film 20 mg 30* (Fr. 79.60).
Sortis cp film 20 mg 100* (Fr. 224.35).
Sortis cp film 40 mg 30* (Fr. 79.60).
Sortis cp film 40 mg 100* (Fr. 224.35). Ⓑ

Mise à jour de l'information

Octobre 2004. 30JAN05

Sotalex®

■ ***BRISTOL-MYERS SQUIBB***

Bêta-bloquant

Composition

Formes galéniques

Comprimés

Principe actif: 80 mg et 160 mg de chlorhydrate de sotalol; Excip. pro. compr.

Solution injectable

Principe actif: Chaque ampoule contient 40 mg de chlorhydrate de sotalol (10 mg/ml).

Adjuvants: Acidum aceticum, Natrii chloridum, Aqua q.s. ad solutionem pro 4 ml.

Propriétés/Effets

Le D,L-sotalol bloque les récepteurs bêta (classe II de la classification Vaughan-Williams) mais prolonge également la période réfractaire auriculaire et ventriculaire de manière significative (classe III de la classification Vaughan-Williams) et possède ainsi des propriétés antiarythmiques. Grâce à ces propriétés, le sotalol se distingue nettement de tous les autres bêta-bloquants en ce qui concerne le traitement des arythmies.

Propriétés bêta-bloquantes

L'effet bêta-bloquant du sotalol n'est pas cardio-sélectif et touche aussi bien les récepteurs β_1 que β_2. Le sotalol n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque (ISA) ni d'effet stabilisant de membrane. Comme beaucoup d'autres bêta-bloquants, le sotalol diminue la sécrétion de rénine. Par son action sur les récepteurs bêta, il ralentit le rythme cardiaque (action chronotrope négative) et réduit la contractilité cardiaque (action inotrope négative). Ces propriétés entraînent une diminution de la consommation d'oxygène du muscle myocardique.

Propriétés électrophysiologiques

Les effets de classe II prolongent le cycle sinusal et ralentissent donc le pouls, raccourcissent la durée de transmission des noeuds AV et allongent leur période réfractaire. Les effets de classe III comprennent un allongement du potentiel d'action auriculaire et ventriculaire monophasique, de la période réfractaire effective du muscle auriculaire et ventriculaire ainsi que de la conduction auriculo-ventriculaire accessoire (s'il y a lieu) aussi bien antérograde que rétrograde. Le sotalol n'a aucun effet sur la phase de dépolarisation.

Avec des doses orales de 160 à 640 mg par jour, l'électrocardiogramme de surface (1ère dérivation «Surface») présente un allongement dépendant de la dose de l'intervalle QT, alors qu'on n'observe pas de modifications significatives de l'intervalle QRS.

Propriétés cliniques

Comme tous les bêta-bloquants, Sotalex a des propriétés antihypertensives et antiangoreuses.

Dans une étude clinique randomisée [Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM)], on a testé l'action en phase aiguë aussi bien qu'à long terme du sotalol ou de l'un des 6 antiarythmiques de classe I (quinidine, mexilétine, propafénone, procaïnamide, entre autres) chez des patients souffrant d'une tachycardie/fibrillation ventriculaire persistante documentée (TV/FV), qui a pu être déclenchée aussi par SEP (stimulation électrophysiologique). En comparaison avec le premier médicament randomisé, le pourcentage de réponse globale (SEP et Holter) était de 39% pour le sotalol et de 30% pour l'ensemble des autres antiarythmiques. En utilisant la suppression de TV/FV induite par la SEP, le pourcentage de réponse était de 36% pour le sotalol et de 13% pour tous les autres antiarythmiques (quand on utilisait la méthode d'enregistrement de Holter, le pourcentage de réponse était de 41% pour le sotalol contre 45% pour tous les autres antiarythmiques). Comparé à tous les autres antiarythmiques, on a enregistré dans cette étude avec le sotalol la mortalité à 2 ans la plus faible (13% vs 22%), le plus faible taux de récurrence de

...ssi que le taux d'interruption le plus ...s 75–80%). Le sotalol était administré chez ...es patients à une dose de 320–480 mg par jour, 16% en recevant 240 mg par jour ou moins et 18% 640 mg par jour ou plus.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité orale du sotalol est supérieure à 90%. Après administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2,5 à 4 heures et le taux plasmatique d'état d'équilibre (steady-state) en 2 à 3 jours. Avec des doses entre 160 et 640 mg par jour, on obtient des concentrations plasmatiques dépendantes de la dose.

L'absorption des comprimés Sotalex diminue d'environ 20% lors de la prise du médicament avec les repas.

Une administration intraveineuse de 160 mg i.v. entraîne des concentrations plasmatiques de 1 à 2 mg/l.

Distribution

La distribution se fait dans un compartiment central ainsi que dans un compartiment périphérique (modèle pharmacocinétique à deux compartiments). Le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible. Le sotalol est excrété dans le lait maternel, traverse la barrière placentaire et peut être retrouvé dans le liquide amniotique. Le volume de distribution chez les sujets sains est de 2 l/kg. Le sotalol ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le sotalol n'étant pas métabolisé, il n'y a pas de différence entre les énantiomères d ou l.

Elimination

L'élimination suit une courbe biphasique avec une demi-vie moyenne de 12 heures (7 à 15 heures).

La longue demi-vie terminale permet d'administrer le produit toutes les 24 heures. Dans certains cas avec une situation à risque particulière, la posologie peut être répartie en 2 (à 3) prises uniques (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). Le sotalol est essentiellement éliminé par voie rénale sous forme inchangée. La clearance rénale est de 120 ml/min, la fraction posologique extrarénale Q_0 de 0,15.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale: il est nécessaire de réduire la posologie chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique: le sotalol ne subissant aucun effet de premier passage, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

Chez le sujet âgé: l'adaptation de la posologie tiendra compte d'une insuffisance rénale qui est souvent liée à l'âge.

(Voir «Instructions spéciales pour le dosage».)

Indications/Possibilités d'emploi

Troubles du rythme cardiaque

Tachycardies sinusales et supraventriculaires.

Traitement et prophylaxie d'arythmies ventriculaires potentiellement mortelles ou au pronostic défavorable en cas d'efficacité prouvée par stimulation électrophysiologique ou par Holter.

Troubles du rythme supraventriculaire consécutifs à une intoxication digitalique: la normalisation du rythme cardiaque induite par injection intraveineuse de Sotalex peut être maintenue par un traitement oral efficace.

Flutter auriculaire et fibrillation auriculaire.

Autres arythmies: Sotalex peut être utilisé lors d'arythmies provoquées par une accumulation de dioxyde de carbone, de catécholamines exogènes, une anesthésie ou un infarctus du myocarde qui ne réagissent pas au traitement habituel.

Hypertension: utilisé en monothérapie ou en polythérapie associé à un diurétique ou à un autre antihypertenseur.

Prévention d'un postinfarctus du myocarde: un traitement par 1 comprimé par jour de Sotalex initié dans les 5 à 14 jours qui suivent un infarctus du myocarde diminue le taux d'infarctus ainsi que la mortalité de manière significative au cours de la première année.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

Administration par voie orale: le Sotalex peut être pris en une ou plusieurs doses par jour. Lors du traitement de tachycardies ventriculaires, il est recommandé de répartir la posologie journalière en 2 (à 3) prises. Le plus souvent 2 prises journalières suffisent.

La dose de départ est de 80 à 160 mg par jour. En cas de besoin, la posologie peut être augmentée – en intervalles hebdomadaires ou plus longs – de 160 mg ou moins jusqu'à ce que l'effet désiré (sur l'arythmie, la tension artérielle, le pouls, l'angor et le tremblement) soit atteint.

La dose optimale se situe entre 160 et 320 mg par jour, la posologie la plus fréquente étant de 320 mg par jour.

Certains patients souffrant d'arythmies ventriculaires réfractaires potentiellement fatales peuvent, à condition que leur fonction rénale soit normale, nécessiter dans des cas très rares, des posologies allant jusqu'à 480 à 640 mg par jour au maximum (administrées en 2 à 3 prises).

En cas d'association avec un diurétique ou un autre antihypertenseur, la dose de l'un des deux médicaments devra être réduite. On procédera à l'augmentation ou à la diminution des doses de manière progressive et en contrôlant les paramètres cliniques.

Administration par voie intraveineuse: En général, le traitement sera débuté par l'administration de 20 mg de chlorhydrate de sotalol (2 ml de solution injectable) en 5 minutes par voie intraveineuse. Vingt minutes plus tard, on pourra à nouveau administrer lentement par voie intraveineuse 20 mg de chlorhydrate de sotalol (1 mg/min environ après dilution dans de l'eau pour injection) mais pas plus de 1,5 mg/kg de poids corporel. Dans le cadre de la stimulation électrophysiologique, on administrera régulièrement 1,0 à 1,5 mg/kg de poids corporel en 5 à 15 minutes par un système de perfusion. La tension artérielle et l'électrocardiogramme du patient seront contrôlés en permanence au cours de la perfusion.

Lors d'une utilisation répétée, on appliquera un intervalle posologique de 6 heures au moins.

En règle générale, l'administration intraveineuse est réservée au traitement des arythmies aiguës.

Enfants: La tolérance et l'efficacité de Sotalex n'ont pas été prouvées chez l'enfant.

Instructions spéciales pour le dosage

En cas d'insuffisance rénale, on réduira la dose puisque le sotalol est éliminé essentiellement par voie rénale.

Si la clairance de la créatinine diminue au niveau de 10 à 30 ml/min (créatinine sérique de 175–440 µmol/l ou de 2–5 mg/dl), on recommande de réduire la posologie de moitié; lorsque le niveau est de <10 ml/min (créatinine sérique >400 µmol/l ou 5 mg/dl), il convient de réduire la posologie d'un quart.

La clairance de la créatinine peut être calculée à l'aide de la formule suivante:

Clairance = (140 – âge x poids corporel (kg): 72 x créatinine sérique (mg/dl); 15% de moins chez la femme.

Facteur de conversion de la créatinine sérique: µmol/l = mg/dl x 88,4; mg/dl = µmol/l x 0,0113.

L'intervalle posologique peut également être adapté comme suit:

Clearance de la créatinine (mg/min)	Intervalle posologique (heures)
>60	12
30-60	24
10-30	36-48
<10	La posologie doit être définie individuellement

Il y a une corrélation linéaire entre la créatinine sérique et la demi-vie de l'élimination du sotalol. L'adaptation individuelle se fondera sur la diminution de la fréquence cardiaque (qui ne doit pas être inférieure à 50 Hz) et l'effet clinique.

Mode d'emploi

L'administration de l'antiarythmique Sotalex en cas de trouble du rythme ventriculaire nécessite une surveillance cardiologique étroite et ne devra se faire qu'à la condition de disposer d'un équipement cardiologique d'urgence ainsi que de moyens de contrôle du rythme cardiaque. Les patients présentant un état postinfarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère doivent également être soumis à une surveillance attentive lors d'un traitement par le Sotalex (écran de contrôle).

En cours de traitement, des examens de contrôle seront effectués à intervalle régulier (p.ex. à un intervalle d'un mois avec un ECG normal ou de trois mois avec un ECG de longue durée et éventuellement un ECG d'effort).

En cas de détérioration de différents paramètres, par exemple un allongement de l'intervalle QRS ou QT_c de plus de 50% ou un allongement de QT_c de plus de 500 msec ou une augmentation du nombre ou du degré de gravité des troubles du rythme, il convient de revoir la thérapie (cf. aussi «Limitations d'emploi: Mesures de précaution»).

Sotalex i.v. à 40 mg ne doit être utilisé que dans des conditions cliniques stationnaires et sous contrôle continu de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'ECG.

Limitations d'emploi

Contre-indications

Hypersensibilité antérieure démontrée vis-à-vis du sotalol ou d'un autre composant des comprimés ou de la solution injectable.

Asthme bronchique, autres bronchopathies obstructives chroniques.

Oedème laryngé, rhinite allergique sévère.

Choc cardiogénique.

Hypertension pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite (coeur pulmonaire).

Anesthésies déprimant le myocarde.

Bradycardie sinusale (< 50 battements/min), syn... de dysfonctionnement sinusal (sick sinus syndrom...

Bloc auriculo-ventriculaire de 2e ou 3e degré non ... reillé.

Insuffisance rénale grave.

Céto-acidose.

Insuffisance cardiaque décompensée.

Syndrome d'allongement de QT héréditaire ou ... (long QT-Syndrom).

Mesures de précaution

Contrairement aux bêta-bloquants purs classiques, ... Sotalex n'a qu'une faible action inotrope négative. ... d'administrer le Sotalex dans une décompensation ... diaque, il est toutefois conseillé d'entreprendre un ... ment approprié par un inhibiteur de l'ECA, un digita... et/ou un diurétique. Un traitement approprié sera ... tôt initié en cas de survenue d'une insuffisance cardia... ou de signes afférents.

On a observé quelques cas de torsades de poin... (arythmie ventriculaire) chez des patients hypokali... ques et chez des patients qui étaient traités conjoint... ment par des substances qui sont associées à ce ... d'arythmie. Le traitement doit être interrompu dans ... situations qui peuvent entraîner des pertes d'électroly... cliniquement significatives. La prudence s'impose ... d'une polythérapie avec un diurétique (modification ... électrolytes).

On évitera un traitement concomitant par des médic... ments qui allongent l'intervalle QT ou qui sont associés ... des tachycardies ventriculaires atypiques (notamment ... quinidine, les disopyramides et les antidépresseurs tri... cliques).

Lien entre l'allongement de l'intervalle QT_c et les torsades de pointes

Intervalle QTc sous traitement (msec)	Incidence des torsades de pointes
<500	1,3% (1787)
500-525	3,4% (236)
525-550	5,6% (125)
>550	10,8% (157)

Modification de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale (msec)	Incidence des torsades de pointes
<65	1,6% (1516)
65-80	3,2% (158)
80-100	4,1% (146)
100-130	5,2% (115)
>130	7.1% (99)

() Nombre de patients examinés.

Intervalle QT_c: Intervalle QT corrigé par la fréquence.

L'interruption brutale du traitement par des bêta-bloquants chez des patients hypertendus souffrant d'angor peut dans certains cas provoquer de longues crises angueïs. Bien qu'aucune observation de ce type n'ait été faite avec le Sotalex, il est conseillé d'interrompre un traitement par le Sotalex de manière progressive.

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes comme une tachycardie chez un hyperthyroïdien. Il convient donc d'arrêter progressivement le traitement par Sotalex chez les patients dont on soupçonne une hyperthyroïdie.

Le sotalol étant essentiellement éliminé par voie rénale, il faut adapter la posologie en cas d'augmentation de la créatinine sérique (cf. «Instructions spéciales pour le dosage»). Le sotalol est hémodialysable (cf. «Surdosage»).

La prudence est de mise chez les diabétiques insulinodépendants. Le Sotalex peut accroître l'effet hypoglycémiant de l'insuline et masquer les signes annonciateurs de l'hypoglycémie.

Les conséquences d'une administration concomitante d'antagonistes calciques, comme le vérapamil, n'ont pas été étudiées dans les détails. Il convient de prendre en considération un éventuel effet cumulatif sur le système de conduction.

Comme c'est le cas avec tous les bêta-bloquants, l'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines et après la consommation d'alcool, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament. La clairance du sotalol n'est pas influencée par la consommation d'alcool (contrairement au propranolol).

On n'a pas observé d'effets secondaires psychiques, comme des cauchemars et des hallucinations, avec le Sotalex.

Grossesse/allaitement

Catégorie de grossesse B.

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque foetal, mais on ne dispose pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte. Le sotalol passe dans le placenta et atteint des concentrations sanguines efficaces dans le cordon ombilical. Ne disposant pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation du sotalol pendant les trois premiers mois de la grossesse, on ...

sera donc de prescrire le Sotalex en dehors des indications d'absolue nécessité.

En raison de la possibilité de survenue d'une bradycardie, d'une hypotension, d'une hypoglycémie et d'une détresse respiratoire (asphyxie néonatale) chez le nouveau-né, on interrompra la thérapie par le sotalol 48 à 72 heures avant la date prévue de l'accouchement. En cas d'impossibilité, une surveillance attentive du nouveau-né est recommandée pendant 48 à 72 heures après l'accouchement.

Le sotalol s'accumule dans le lait maternel et y atteint des concentrations efficaces. Bien que les quantités de principe actif absorbées avec le lait maternel ne présentent vraisemblablement aucun danger pour l'enfant, il convient de surveiller le nouveau-né en ce qui concerne les effets bêta-bloquants.

Effets indésirables

Lors d'un traitement par le sotalol on a observé occasionnellement des effets indésirables, comme de la somnolence, des vertiges, des obnubilations, des céphalées, des paresthésies et une sensation de froid dans les muscles des membres.

Des troubles gastro-intestinaux, le déclenchement de troubles obstructifs de la ventilation, des réactions cutanées, une conjonctivite, des troubles du sommeil, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, une bradycardie, des troubles de la conduction AV et une chute tensionnelle sont des effets indésirables rares. Par ailleurs, une aggravation des troubles de la circulation périphérique, une diminution de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, une hypoglycémie, des épisodes dépressifs, une sécheresse de la bouche, des crampes musculaires ou une faiblesse musculaire et des troubles de la virilité ont été rapportés. Dans des cas isolés, une aggravation des crises d'angor est possible. Dans certains cas, on a observé des troubles de la vision et une kératoconjonctivite sous sotalol.

Des effets arythmogènes peuvent se produire notamment chez des patients qui souffrent de troubles du rythme cardiaque potentiellement fatals et d'une insuffisance ventriculaire gauche.

Dans des études cliniques, les antiarythmiques des classes I et III ont révélé un certain potentiel proarythmique. Avec le sotalol il semble y avoir de dépendance de la proarythmie par rapport au moment (les 3 premiers jours) ou à la posologie (> 320–640 mg ou pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale) ou à l'intervalle QT_c (> 500 msec).

Pourcentage de survenue de torsades de pointes et d'intervalle QT_c moyen dépendant de la dose journalière chez des patients avec une TV/FV persistante

Dose journalière (mg)	Incidence des torsades de pointes	Intervalle* QTc moyen (msec)
80	0% (69)	463 (17)
160	0,5% (832)	467 (181)
320	1,6% (835)	473 (344)
480	4,4% (459)	483 (234)
640	3,7% (324)	490 (185)
>640	5,8% (103)	512 (62)

() Nombre de patients examinés.
* Valeur maximale survenue sous traitement.

Interactions

Antiarythmiques: L'association d'antiarythmiques de classe Ia (disopyramide, quinidine, procaïnamide) ainsi que d'autres antiarythmiques de classe III (amiodarone) est contre-indiquée avec le Sotalex car ils allongent la période réfractaire.

Digoxine: Lors d'une association thérapeutique avec le Sotalex, on a observé un accroissement des effets arythmiques. L'affection sous-jacente (insuffisance cardiaque) pourrait être une des causes possibles de ce phénomène.

Antagonistes calciques: Suite aux possibles effets cumulatifs en ce qui concerne la conduction auriculo-ventriculaire ou la fonction ventriculaire ainsi qu'à un risque d'aggravation de l'effet hypotenseur, cette association médicamenteuse sera utilisée avec la plus grande prudence (cf. «Mesures de précaution»).

Insuline et antidiabétiques oraux: Cf. «Mesures de précaution».

β_2-stimulants (salbutamol, terbutaline, notamment): Il est possible qu'il faille augmenter la posologie.

Antisympathotoniques (réserpine, guanéthidine): Les patients doivent être attentivement surveillés quant au risque d'une aggravation de l'hypotension ou de la bradycardie, qui sont les signes annonciateurs d'une possible syncope.

Clonidine: Lors d'un traitement concomitant par le Sotalex on interrompra prudemment la clonidine en raison du risque aggravé d'un éventuel «effet rebond» (phénomène du rebond).

Lors de l'administration concomitante du sotalol et de diurétiques, il convient de contrôler le métabolisme des électrolytes (cf. aussi «Limitations d'emploi»).

Aucune interaction n'a été observée avec la warfarine.

Antidépresseurs, anesthésiques, narcotiques (cf. «Limitations d'emploi»).

Surdosage

La symptomatologie d'une intoxication au sotalol dépend en grande partie de la situation cardiaque initiale (fonction ventriculaire gauche, troubles du rythme). En cas d'insuffisance cardiaque sévère, des doses faibles peuvent entraîner une aggravation de la situation cardiaque.

Selon la gravité de l'intoxication, le tableau clinique montre essentiellement des symptômes cardio-vasculaires et du système nerveux central, comme de la somnolence, une perte de conscience, une dilatation des pupilles, et occasionnellement aussi des accès de crampes généralisées, de l'hypotension, une bradycardie allant jusqu'à une asystolie, un allongement significatif de QT, des bronchospasmes et une hypoglycémie. En cas de forte bradycardie, il peut y avoir des extrasystoles ventriculaires, qui risquent de déclencher une tachycardie ventriculaire ou des torsades de pointes. On a également observé des symptômes de choc cardio-vasculaire.

Traitement d'un surdosage

Comprimés/ampoules: en cas de besoin, on fera aussitôt une injection intraveineuse de 1 à 2 mg d'atropine (bol), qui sera suivie le cas échéant d'une administration intraveineuse lente de 500 µg d'orciprénaline. On peut également administrer de l'isoprénaline, de la dopamine, de la dobutamine et de l'adrénaline. En cas de bronchospasmes, on donnera par voie intraveineuse de l'aminophylline ou de l'isoprénaline par inhalation.

Perfusion brève de glucagon pour commencer à raison de 0,2 mg/kg de poids corporel, puis de 0,5 mg/kg × 12 heures.

Ampoules (comprimés en cas de survenue d'une arythmie ventriculaire atypique): il est recommandé de poser un stimulateur cardiaque ventriculaire droit provisoire, l'expérience ayant prouvé que l'on pouvait maîtriser la situation avec une stimulation de 80 à 100 battements/min.

Hémodialyse: Sotalex est hémodialysable. Lors d'une hémodialyse, la demi-vie d'élimination diminue à 6,9 ± 1,2 heures. Après une hémodialyse, il faut s'attendre à nouveau à une faible hausse du taux sérique puisque le Sotalex est libéré depuis des compartiments plus profonds dans le compartiment sérique.

Remarques particulières

Conserver ce médicament hors de portée des enfants.

Conservation

A l'abri de la lumière, à température ambiante.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

Numéros OICM

42190, 44078.

Présentations

Sotalex cp 80 mg 30 (sécables)* (Fr. 18.60).
Sotalex cp 80 mg 100 (sécables)* (Fr. 46.40).
Sotalex cp 160 mg 30 (sécables)* (Fr. 29.40).
Sotalex cp 160 mg 100 (sécables)* (Fr. 65.60).
Sotalex sol inj 40 mg amp 5 × 4 ml (Fr. 37.00). Ⓑ

Mise à jour de l'information

Juin 1994. RL88

Sotalol-Mepha® 80/160/320

MEPHA PHARMA

Comprimés

Bêtabloquant

Composition

Principe actif: 80 mg, 160 mg, 320 mg de chlorhydrate de sotalol, excip. pro compr.; 160 mg: colorant E 132.

Propriétés/Effets

Le D,L-sotalol bloque les récepteurs β (classe II de Vaughan-Williams), mais prolonge également les périodes réfractaires auriculaire et ventriculaire de manière significative (classe III de Vaughan-Williams), ce qui lui confère des propriétés antiarythmiques. Ces propriétés du sotalol le font nettement ressortir des autres bêtabloquants dans le traitement des arythmies.

L'effet β-bloquant du sotalol n'est pas cardiosélectif, car il touche autant les récepteurs β_1 que les β_2. Le sotalol n'a aucune activité agoniste partielle (ASI), ni de propriété stabilisatrice de membrane. Comme beaucoup d'autres β-bloquants, le sotalol diminue la sécrétion de rénine. Son effet sur les récepteurs β ralentit la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) et diminue la contractilité cardiaque (effet inotrope négatif). Ces effets abaissent la consommation d'oxygène du myocarde.

Son effet de classe II prolonge le cycle sinusal et ralentit ainsi la fréquence cardiaque, accélère la conduction au niveau du noeud AV et en prolonge la période réfractaire. Son effet de classe III prolonge les potentiels d'action monophasiques auriculaire et ventriculaire, et la période réfractaire effective de la musculature auriculaire et ventriculaire, de même que celle des voies de conduction atrio-ventriculaires accessoires antérogrades et rétrogrades (si elles existent). Le sotalol n'a aucune influence sur la phase de dépolarisation.

A des doses orales de 160 à 640 mg/jour, l'ECG de surface (1ère dérivation «surface») révèle un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT, en l'absence de toute modification significative du complexe QRS.

Comme tous les bêtabloquants, Sotalol-Mepha a des propriétés antiangoreuses et antihypertensives.

Pharmacocinétique

Résorption

La biodisponibilité du sotalol après administration orale est supérieure à 90%. Les pics de concentration plasmatique sont atteints après 2,5–4 heures, et la concentration plasmatique est à son état d'équilibre après 2–3 jours. Des doses de 160 à 640 mg/jour donnent des concentrations plasmatiques dose-dépendantes.

La résorption du principe actif à partir des comprimés Sotalol-Mepha est abaissée d'environ 20% lorsqu'ils sont pris avec un repas.

Distribution

La distribution se fait dans deux compartiments, un central et un périphérique (modèle bicompartimental). Le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible. Le sotalol diffuse dans le lait maternel, traverse la barrière placentaire et peut se retrouver dans le liquide amniotique. Le volume de distribution chez des sujets sains est de 2 l/kg. Le sotalol ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Le sotalol n'est pas métabolisé; il n'y a pas de différence entre les énantiomères D- ou L-.

Elimination

L'élimination suit une courbe biphasique, avec une demi-vie moyenne de 12 heures (7–15 heures).

La longue demi-vie terminale permet une administration toutes les 24 heures seulement. Dans des situations spéciales, avec risque particulier, la dose journalière peut être répartie sur 2–3 doses unitaires (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Le sotalol est éliminé essentiellement par voie rénale sous forme non métabolisée. Sa clairance rénale est de 120 ml/min, la fraction extrarénale de la dose, Q_0, est de 0,15.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

Insuffisance rénale: la dose doit être réduite chez les patients en insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique: du fait que le sotalol ne subit aucun effet de premier passage, il n'est pas nécessaire d'en adapter la dose dans l'insuffisance hépatique.

Vieillards: il s'agit de tenir compte d'une insuffisance rénale souvent présente chez les vieillards lors de l'adaptation de la dose.

(Voir «Instructions spéciales pour le dosage».)

Indications/Possibilités d'emploi

Troubles du rythme cardiaque.

Tachycardies sinusales et supraventriculaires.

Traitement et prophylaxie d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales ou à mauvais pronostic, si son efficacité a été prouvée par stimulation électrophysiologique ou Holter.

Arythmies supraventriculaires sur intoxication digitalique: la normalisation du rythme cardiaque suite à l'injection intraveineuse de sotalol peut être maintenue par la poursuite du traitement par voie orale avec Sotalol-Mepha.

Flutter et fibrillation auriculaires.

Autres arythmies: Sotalol-Mepha peut s'administrer dans les arythmies dues à une accumulation de gaz carbonique, de catécholamines exogènes, à une narcose ou un infarctus du myocarde ne réagissant pas au traitement standard.

Hypertension: utilisé seul ou en association à un diurétique ou à un autre médicament antihypertenseur.

Prévention postinfarctus du myocarde: un traitement de Sotalol 1 x par jour mis en route dans les 5–14 jours suivant l'infarctus permet d'abaisser nettement l'incidence de réinfarctus et la mortalité au cours de la première année.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes

Administration orale: Sotalol-Mepha peut s'administrer une ou plusieurs fois par jour. Pour le traitement des tachycardies ventriculaires, il est recommandé de répartir la dose journalière sur 2(–3) prises unitaires. 2 prises suffisent la plupart du temps.

La dose initiale est de 80–160 mg par jour. Cette dose peut au besoin être augmentée de 160 mg ou moins à chaque fois, à intervalles hebdomadaires, ou plus longs, jusqu'à ce que l'effet voulu soit obtenu (sur l'arythmie, la tension artérielle, les pulsations, l'angor, le tremor).